



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 Novembre 2020 à Poitiers
Par Madame Agathe METAIS

Efficacité d'une antibiothérapie courte dans le traitement
des bactériémies chez les patients
en neutropénie fébrile post-chimiothérapie.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Membres :

Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Madame le Docteur Maria-Pilar GALLEGGO-HERNANZ

Monsieur le Docteur José-Miguel TORREGROSA-DIAZ

Directeur de thèse : Madame le Professeur Blandine RAMMAERT

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 Novembre 2020 à Poitiers
Par Madame Agathe METAIS

Efficacité d'une antibiothérapie courte dans le traitement
des bactériémies chez les patients
en neutropénie fébrile post-chimiothérapie.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Membres :

Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Madame le Docteur Maria-Pilar GALLEGO-HERNANZ

Monsieur le Docteur José-Miguel TORREGROSA-DIAZ

Directeur de thèse : Madame le Professeur Blandine RAMMAERT

Le Doyen,

Année universitaire 2019 - 2020

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (**absente jusqu'au début mars 2020**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUQUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Blandine Rammaert,

Merci d'avoir encadré ce travail et de m'avoir accordé ta confiance. Tu as su former avec beaucoup de pédagogie et de patience la novice que j'étais au travail de recherche et d'écriture. J'ai beaucoup apprécié notre collaboration et j'espère qu'elle pourra perdurer.

A Madame le Professeur France Cazenave-Roblot,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Merci pour la confiance que vous m'accordez depuis le début de mon internat, pour votre soutien et votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Christophe Burucoa,

Je suis ravie de vous compter parmi les membres du jury, et vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, en espérant que vous en serez satisfait.

A Monsieur le Docteur José Torregrosa

Merci d'avoir participé activement à ce projet et d'y avoir consacré tant de temps et d'énergie. Merci de ta pédagogie, de ta patience, de ta disponibilité, tant sur le plan clinique que théorique. Du premier midline aux statistiques finales, je te dois beaucoup.

A Madame le Docteur Pilar Gallego,

Merci de ton aide pour finaliser ce recueil de données et cette thèse. Merci pour tes conseils, ta disponibilité et pour les relectures de dernière minute dont j'avais besoin.

A mes collègues,

Aux équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler depuis le début de mon internat,

Aux Infectiologues du CHU de Poitiers, j'ai débuté mon internat à vos côtés et vous m'avez initiée aux rouages de l'infectiologie, merci de votre accompagnement, de votre pédagogie et de votre bienveillance.

Aux Infectiologues du CH de Niort, merci pour votre accueil au sein de ce service dynamique et ambitieux, où j'ai beaucoup appris. Ce semestre à vos côtés fut celui de l'épanouissement.

Aux Hématologues du CHU de Poitiers. J'ai découvert à vos côtés l'aventure médicale, scientifique et surtout humaine qu'est l'hématologie, qui finalement est au cœur de ce travail. Déborah, la chronologie aléatoire de l'année 2020 me prive malheureusement de ta présence au sein de ce jury ; merci de ton aide précieuse pour cette thèse mais aussi en clinique, ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.

Aux Infectiologues du CH de Cayenne, dits les « UMITien(ne)s ». Merci au Pr Félix Djossou de m'avoir permis de réaliser cet inter-CHU. L'expérience fut unique tant sur le plan médical qu'humain, rien ne pourra altérer mon enthousiasme concernant cette aventure Guyanaise, pas même une pandémie.

Aux Microbiologistes du CHU de Poitiers, merci de votre accueil au sein du laboratoire. Au Dr Maxime Pichon, merci pour tes nombreuses relectures de poster, de diaporama, d'article et tes conseils avisés.

A mes co-internes au cours de ces 6 semestres, ceux qu'on voit plus que nos familles et qui deviennent des amis. A la fine équipe des internes de microbio, pour votre soutien tout au long de l'été pour l'écriture de cette thèse, pour la formation accélérée au DES Billard d'une grande qualité dont j'ai pu bénéficier. Surtout ne changez rien.

A mes amis,

Aux Pipous, ma deuxième famille, celle que j'ai choisie. Chloé, Omblin, Marine (MDS Power), Julie, Pauline, Marie, Maud, Alexia, Baptiste, Luc, Victor, Max, Thibaud, Augustin, Clément, Antho. A Gaby, notre étoile vers qui mes pensées vont chaque jour. Pour votre soutien sans faille, pour tous ces bons moments passés ensemble depuis 8 ans, et pour tous ceux à venir !

A la Team de l'internat de Poitiers de mon 1^{er} semestre, celles et ceux avec qui j'ai partagé mes premières galères, mes sorties tardives du CHU mais aussi beaucoup de souvenirs. Merci d'être là et de me donner envie de rester à Poitiers chaque semestre pour vous y retrouver.

Aux Nigloo niortais, mes colocos devenus des amis, Estelle et Cédric, qui ont su égayer et dynamiser ce long semestre d'hiver dans les Deux-Sèvres.

Aux participants à la raclette / au BBQ de l'interniste (-infectiologue), longue vie à cette belle tradition. A mes collègues et amis de la Best Promo Interniste – Infectiologue Ever.

Aux Bananes Plantains, Alice, Marion et Noura, mes colocos Cayennaises. Le confinement à vos côtés a vu naître les premières lignes de cette thèse. Merci pour votre soutien pendant ce semestre prolongé.

Aux colocos de la Tranchée, la Zonzon, Jojo, Isa, Pedro, Paulo, M'Adamfa, Charly. Jeunes guerriers de la santé que vous êtes, merci pour votre soutien au cours de ce semestre studieux.

A Vincent,

Merci pour ton soutien tout au long de l'été et dans cette dernière ligne droite, pour tes conseils et relectures, et pour tout le reste. J'aime beaucoup le début de ce livre dont nous sommes les auteurs.

A ma famille,

A mon frère Benjamin, Docteur Métais premier du nom dans un tout autre registre, outre-Rhin et bientôt outre-Atlantique. Merci de m'avoir montré la voie de la recherche et d'avoir attisé la curiosité scientifique de mon esprit.

A mes parents, Annick et Pascal, pour votre soutien sans faille depuis le début de mes études, tant sur le plan moral que matériel, toujours présents quand j'en ai eu besoin. Vous êtes sans le savoir la clé de voûte de tout ce travail, qui je l'espère vous rendra fiers. Merci pour tout.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
1. INTRODUCTION	7
1.1. CONTEXTE	7
1.1.1. <i>Résistance émergente aux traitements anti-infectieux</i>	7
1.1.2. <i>Optimisation des traitements anti-infectieux</i>	8
1.1.3. <i>Consommation d'antibiotiques en onco-hématologie</i>	8
1.1.4. <i>Étiologie des épisodes de neutropénie fébrile</i>	9
1.1.5. <i>Épidémiologie des bactériémies et évolution</i>	10
1.2. PROBLEMATIQUE	11
1.3. HYPOTHESES DE TRAVAIL	12
2. MATERIEL ET METHODES	13
2.1. TYPE D'ETUDE	13
2.2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	13
2.3. DEFINITIONS	14
2.4. RECUEIL DE DONNEES	15
2.5. CRITERES DE JUGEMENT	16
2.6. ANALYSES STATISTIQUES	16
3. RESULTATS	17
3.1. DESCRIPTION GLOBALE DES PATIENTS ET DES EPISODES	17
3.1.1. <i>Epidémiologie bactérienne des épisodes inclus</i>	18
3.1.2. <i>Sites infectieux</i>	18
3.1.3. <i>Antibiorésistance</i>	19
a) Parmi les bactéries Gram négatif	19
b) Parmi les bactéries Gram positif	19
3.1.4. <i>Récidives des bactériémies</i>	19
3.1.5. <i>Mortalité à J30</i>	20
3.1.6. <i>Allogreffés</i>	21
3.2. PATIENTS ATTEINTS DE LAM	21
<i>Article original</i>	22
4. DISCUSSION	35
4.1. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	35
4.2. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE	35
4.3. LIMITES DE L'ETUDE	36
4.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	37
5. TABLEAUX ET FIGURES	38
6. REFERENCES	48
7. RESUME	54
SERMENT	55

Liste des abréviations

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BGN : Bacille Gram Négatif

BMR : Bactérie Multi-Résistante

C3G : Céphalosporines de 3ème Génération

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

EBLSE : Entérobactérie Productrice de Beta-Lactamase à Spectre Étendu

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

GN : Gram Négatif

GP : Gram Positif

GvH : maladie du Greffon contre l'Hôte

IATCG-EORTC: International Antimicrobial Therapy Cooperative Group–European
Organization for Research and Treatment of Cancer

IDSA : Infectious Disease Society of America

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

NF : Neutropénie Fébrile

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNN : Poly-Nucléaires Neutrophiles

SCN : Staphylocoque Coagulase Négative

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte

1.1.1. Résistance émergente aux traitements anti-infectieux

L'émergence de pathogènes résistants aux traitements anti-infectieux est un problème de santé publique majeur, menaçant la capacité à prendre en charge des infections habituellement simples, parfois sans traitement efficace disponible. Il en résulte des hospitalisations prolongées, une majoration des dépenses de santé et une surmortalité (1,2). La notion de résistance aux anti-infectieux est majoritairement représentée par les infections bactériennes et leur résistance aux antibiotiques, dont la croissance est exponentielle. Elle comprend également dans une moindre mesure les infections fongiques, virales et parasitaires. En Europe, le nombre d'infections liées à une bactérie résistante aux antibiotiques est estimé à 670 000 pour l'année 2015, responsables de 33 000 décès, soit jusqu'à six fois plus qu'en 2007 pour certaines bactéries (3).

Selon une étude anglo-saxonne, 700 000 décès par an dans le monde seraient dus à des pathogènes résistants aux anti-infectieux ; si le développement des résistances suit sa croissance actuelle, en 2050 la résistance aux anti-infectieux causerait 10 millions de décès par an, et induirait un coût cumulé de 100 trillions de dollars (4).

La consommation d'antibiotiques est étroitement liée à la résistance aux anti-infectieux, induisant une pression de sélection qui favorise l'émergence de bactéries résistantes (5,6). La réduction de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine est un des objectifs annoncés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2017 pour lutter contre la résistance aux anti-infectieux (1).

1.1.2. Optimisation des traitements anti-infectieux

Dans un but de réduction de la consommation des traitements anti-infectieux, la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) a publié en 2017 des « Propositions pour des antibiothérapies plus courtes » afin de traiter les infections bactériennes les plus courantes, basées sur une revue de la littérature (7). Les durées proposées dépendent de la bactérie et/ou du site infecté. L'antibiothérapie d'une bactériémie non compliquée pourrait ainsi être réduite (i) à cinq jours pour un staphylocoque coagulase négative (SCN) ou un streptocoque d'origine ORL, (ii) à sept jours pour une entérobactérie ou un entérocoque, (iii) à dix jours pour un bacille Gram négatif (BGN) non fermentant, (iv) à 14 jours pour *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus lugdunensis*.

Depuis les années 2000, le développement d'un « Antimicrobial Stewardship » a permis d'optimiser l'utilisation des antibiotiques, avec une réduction de l'utilisation des antibiotiques de 22 à 36% et une baisse associée des dépenses de santé (8). En 2005, l'Hôpital Saint-Louis à Paris a mis en place un programme de surveillance et d'optimisation de la prescription de fluoroquinolones ; il a permis une réduction de leur consommation mais aussi une diminution du nombre de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux fluoroquinolones (9). Outre le bénéfice sur la résistance aux anti-infectieux, la baisse de la consommation d'antibiotiques permet aussi de limiter les infections à *Clostridium difficile* et les infections fongiques (10,11).

1.1.3. Consommation d'antibiotiques en onco-hématologie

Les patients d'onco-hématologie présentent fréquemment des épisodes de neutropénie post chimiothérapie, pendant lesquels ils sont particulièrement à risque de faire une infection. La fièvre complique 10 à 50% des épisodes de neutropénie en

cas de cancer solide, et plus de 80% en cas d'hémopathies, justifiant la prescription d'une antibiothérapie probabiliste large spectre (12). D'après les données de 2017 du réseau de surveillance ATB-Raisin, le secteur d'hématologie est le troisième plus grand consommateur d'antibiotiques, avec en moyenne plus d'un antibiotique prescrit par jour et par patient (1084 doses délivrées journalières pour 1000 journées d'hospitalisation) (13).

Selon une étude italienne de 2018, les bactéries multi-résistantes (BMR) sont responsables de 16% des bactériémies en hématologie (14). Un patient sur quatre est colonisé avec une BMR, et présente 62% de risque de développer une bactériémie avec cette même BMR. Les facteurs de risque fréquemment retrouvés sont la prise récente d'antibiotiques, la présence de comorbidités, le port d'une sonde vésicale (15,16). L'émergence des BMR implique l'utilisation d'antibiotiques de seconde ligne, faisant l'objet de recommandations spécifiques publiées par la quatrième European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4th) (17). Les infections à BMR sont un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients d'onco-hématologie (15,16,18). L'optimisation de la gestion de l'antibiothérapie chez ces patients est donc essentielle.

1.1.4. Étiologie des épisodes de neutropénie fébrile

Lors d'un épisode de neutropénie fébrile (NF), le pathogène responsable est retrouvé dans seulement 20 à 30% des cas (19–22). Une infection est parfois cliniquement identifiable, néanmoins dans près de la moitié des cas (40 à 50%) la fièvre reste inexplicée. Plus rarement (< 5% des cas), une cause non infectieuse est retrouvée (22).

Les hémocultures étaient positives dans 85% des infections documentées (23,24), soit 10 à 30% de bactériémies chez les patients en NF (19,21,25). La présence d'une bactériémie est associée à un mauvais pronostic global et une surmortalité (19).

1.1.5. Épidémiologie des bactériémies et évolution

Dans les années 1970, les bactériémies chez les patients atteints de NF étaient principalement dues à des bactéries Gram négatif (GN). Par la suite, l'épidémiologie a évolué au profit des bactéries Gram positif (GP), d'après les données de l'International Antimicrobial Therapy Cooperative Group–European Organization for Research and Treatment of Cancer (IATCG-EORTC) regroupant 1145 épisodes de NF avec bactériémie sur 20 ans (Figure 1) (20). Selon une étude américaine multicentrique incluant des patients d'onco-hématologie, en 2000 les bactéries GP représentaient 76% des bactériémies (26). Différents facteurs ont influencé cette évolution, notamment (i) la prophylaxie par fluoroquinolones chez les patients neutropéniques (27), (ii) l'utilisation presque systématique de cathéters veineux centraux, (iii) la fréquence accrue de mucites orales sévères due à des chimiothérapies intensives, créant une porte d'entrée infectieuse pour les bactéries de la flore ORL (28).

Plus récemment, une méta-analyse de 2007 à 2013 a recensé 16 études sur les bactériémies chez les patients atteints de NF ; le taux de bactéries GN varie de 25 à 74%, avec une moyenne de 49% (29). La répartition épidémiologique semble donc s'être rééquilibrée entre les bactéries GP et GN, avec une hétérogénéité importante en fonction des études et des pratiques.

1.2. Problématique

La prise en charge d'un patient atteint de NF a beaucoup évolué, avec une tendance globale à la réduction de la prescription d'antibiotiques. Auparavant, l'antibiothérapie était poursuivie jusqu'à la résolution de la neutropénie, que l'infection soit documentée ou non (30). En 2011, l'ECIL 4th recommande d'arrêter l'antibiothérapie probabiliste après 48 heures d'apyrexie en l'absence de documentation infectieuse (31). Cependant il existe peu de recommandations précises sur la gestion de l'antibiothérapie lorsqu'une infection est documentée. Il est préconisé d'adapter le traitement à l'antibiogramme avec si possible une réduction du spectre antibiotique, néanmoins la durée de traitement reste floue. L'Infectious Disease Society of America (IDSA) recommande en 2010 un traitement de 10 à 14 jours, à poursuivre jusqu'à la résolution de la neutropénie (12). En 2011 d'après l'ECIL-4th, l'antibiothérapie doit être poursuivie au moins sept jours, jusqu'à éradication microbiologique, résolution complète des signes cliniques et obtention d'au moins quatre jours d'apyrexie ; le traitement peut être arrêté pendant la période de neutropénie, sous réserve d'une surveillance rapprochée en hospitalisation (17). Selon l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2019, la prolongation de l'antibiothérapie pendant la durée de la neutropénie reste controversée (25). Ces recommandations ne donnent que la durée minimale du traitement et manquent de précision, induisant souvent une prolongation de l'antibiothérapie.

Dans ses propositions d'antibiothérapies courtes en 2017, la SPILF reprend les recommandations de l'ECIL-4th pour les patients atteints de NF, sans donner plus de précision sur la durée du traitement (7). Cet article souligne que l'ECIL-4th a basé ses recommandations sur huit études comparant différentes stratégies d'antibiothérapie

probabiliste sur des épisodes de NF, sans comparer l'efficacité du traitement en fonction de sa durée (21,23,24,32–36). Dans ces études, le taux moyen de bactériémies est de 24%, en accord avec le reste de la littérature ; l'antibiothérapie est prescrite pendant « au moins 7 jours » selon le protocole. Néanmoins seulement deux articles mentionnent la durée moyenne de traitement antibiotique effectivement reçu : 13 jours (24) et 15 jours (23).

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude récente et bien conduite évaluant la durée d'antibiothérapie sur une bactériémie au cours d'un épisode de NF. S'agissant de la documentation infectieuse la plus fréquente chez les patients d'onco-hématologie, il semble primordial que la durée d'antibiothérapie soit précisée et optimisée afin de répondre aux objectifs de santé publique de réduction de la consommation d'antibiotiques. L'objectif est de tendre vers la durée minimale d'antibiothérapie permettant l'efficacité du traitement et la sécurité des patients.

1.3. Hypothèses de travail

Dans cette étude nous proposons de comparer l'efficacité d'une antibiothérapie de courte durée à une antibiothérapie de longue durée sur une bactériémie lors d'un épisode de NF. Nous faisons l'hypothèse qu'un traitement court est aussi efficace qu'un traitement long, et que l'immunodépression ne justifie pas de prolonger l'antibiothérapie. La réduction de la durée d'antibiothérapie permettrait une diminution de la consommation d'antibiotiques et serait un moyen de lutter contre l'émergence de résistance aux anti-infectieux, avec un bénéfice attendu à l'échelle collective et individuelle.

Cette thèse a étudié les patients adultes atteints de NF chimio-induite au cours du traitement de leur cancer au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers et ayant présenté une bactériémie. Étant donné que les épisodes de bactériémies chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) représentaient la majorité des inclusions, ils ont fait l'objet d'analyses statistiques supplémentaires. Les résultats concernant cette population sont présentés dans la deuxième partie de la thèse, sous forme d'article qui sera soumis pour publication.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Type d'étude

Cette étude était une étude rétrospective et monocentrique du CHU de Poitiers, réalisée du 1^{er} Janvier 2017 au 31 Décembre 2019.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion d'un épisode de bactériémie étaient sa survenue chez un patient âgé de plus de 18 ans atteint de cancer solide ou hématologique, pendant une période de NF chimio-induite.

Les critères d'exclusion étaient l'absence de fièvre au moment du prélèvement des hémocultures, l'absence de chimiothérapie préalable, une durée d'antibiothérapie <4 jours considérée comme trop courte pour juger de l'efficacité du traitement, l'absence d'antibiothérapie adaptée 48h après le début de la bactériémie, la survenue d'un décès avant l'arrêt de l'antibiothérapie, la nécessité d'une prise en charge médico-chirurgicale, la présence d'une infection endo-vasculaire ou du système nerveux central nécessitant une antibiothérapie prolongée, le manque de données disponibles

dans le dossier médical informatisé du patient. Plusieurs épisodes de bactériémie pouvaient être inclus pour un même patient. En revanche lorsqu'un épisode déjà inclus récidivait au même germe dans les 30 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie, la récurrence a été exclue afin de minimiser les biais de sélection.

2.3. Définitions

La fièvre était définie par une prise de température orale ≥ 38.3 °C ou une température orale ≥ 38 °C mesurée à deux reprises, à une heure d'intervalle ; la neutropénie était définie par un taux de PNN $< 500/\text{mm}^3$ (12). Le caractère chimio-induit était représenté chronologiquement par la survenue de la NF après l'administration de chimiothérapie anti-cancéreuse chez un patient.

Un épisode de bactériémie était défini par la positivité d'un flacon d'hémoculture, à l'exception des SCN et autres contaminants potentiels présents dans la flore cutanée, pour lesquels au moins deux flacons d'hémocultures de deux paires différentes étaient nécessaires pour considérer une bactériémie (37). Dans la pratique courante, tous les dossiers médicaux sont revus par un infectiologue du CHU de Poitiers afin d'identifier et d'exclure les contaminations (38).

Lorsqu'un patient présentait successivement plusieurs hémocultures positives à différentes bactéries, plusieurs épisodes de bactériémies pouvaient être inclus indépendamment si (i) les hémocultures positives étaient prélevées à au moins 24h d'intervalle, (ii) il y avait une hémoculture négative entre les deux hémocultures positives et (iii) la seconde bactérie retrouvée dans les hémocultures était résistante à l'antibiothérapie initiale. Si ces critères n'étaient pas remplis, un seul épisode de bactériémie était inclus et considéré comme polymicrobien.

2.4. Recueil de données

Les données concernant les épisodes de bactériémie, recueillies via les dossiers informatiques, étaient les suivantes : le type de cancer présenté par le patient, la phase de chimiothérapie, le régime de conditionnement et le type de donneur pour les patients allogreffés, les comorbidités, la durée de la neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance granulomateux, la prise d'une corticothérapie (>10mg d'équivalent Prednisone par jour, ou >700mg de dose totale, considéré comme la dose seuil responsable d'une immunodépression significative (39)), l'antécédent d'infection à BMR (entérobactéries productrices de beta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou *P. aeruginosa* résistant à ≥ 3 classes d'antibiotiques), la date de la première hémoculture positive pour chaque épisode, la bactérie isolée et son antibiogramme, le site infecté (Annexe), la nécessité d'un transfert au soins intensifs, l'existence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chez les allogreffés et son traitement (40), la date de décès. Aucun patient dans cette étude n'a reçu d'antibioprophylaxie par fluoroquinolones.

La durée d'antibiothérapie retenue comprenait uniquement les jours où le patient recevait un traitement adapté, à partir de la première hémoculture positive. L'antibiothérapie était considérée comme adaptée si (i) la sensibilité de la bactérie avait été confirmée *in vitro* par l'antibiogramme selon les recommandations EUCAST (41), (ii) la diffusion de l'antibiotique sur le site infecté était satisfaisante *in vivo*, (iii) la concentration plasmatique, lorsqu'elle avait été mesurée, était 8 à 10 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice. Le jour d'efficacité de l'antibiothérapie était le jour de la négativation des hémocultures sous traitement, ou à défaut le jour d'obtention de l'apyrexie (température <38°C pendant au moins 24h).

2.5. Critères de jugement

Les épisodes de bactériémie ont été classés en deux catégories selon la durée d'antibiothérapie adaptée. Le traitement était considéré comme court s'il était ≤ 7 jours, sauf pour les BGN non fermentants, *S. aureus* ou *S. lugdunensis* pour lesquels les seuils retenus étaient respectivement ≤ 10 jours et ≤ 14 jours.

Le critère de jugement principal était la comparaison du taux de récurrence de la bactériémie dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie entre les groupes traitement court et traitement long.

Les critères de jugement secondaires étaient la comparaison de la mortalité toutes causes dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie ; les facteurs de risque de récurrence des bactériémies ont été relevés ; la distribution des bactéries et des sites infectieux responsables des bactériémies ont également été rapportés.

2.6. Analyses statistiques

Les données ont été analysées de façon descriptive dans un premier temps, utilisant des indicateurs statistiques standards.

Les épisodes de bactériémie chez les patients atteints de LAM représentaient la majeure partie des inclusions, et formaient une population homogène. Ils ont fait l'objet d'analyses statistiques plus approfondies, notamment l'évaluation des facteurs de risque de récurrence de bactériémie.

3. RESULTATS

3.1. Description globale des patients et des épisodes

Entre Janvier 2017 et Décembre 2019, 393 épisodes de bactériémie ont été recensés parmi les patients des services d'onco-hématologie et de maladies infectieuses du CHU de Poitiers. Un total de 143 patients a présenté 198 épisodes de bactériémie inclus dans l'étude ; 58 ont reçu un traitement court alors que 85 ont reçu une antibiothérapie longue (Figure 2).

Les patients de chaque groupe ont été comparés entre eux. Leurs caractéristiques démographiques et de leur premier épisode de bactériémie n'étaient pas significativement différents (Tableau 1). Ils étaient âgés de 62 ans, 42% étaient des femmes. La majorité des patients (63%) étaient atteints de LAM. Il est à noter que 70% des patients ont présenté un seul épisode de bactériémie, 20% ont présenté deux épisodes. Deux patients ont présenté plus de quatre épisodes de bactériémie.

Les épisodes de bactériémie des deux groupes de traitement ont également été comparés à l'inclusion (Tableau 2). Leurs caractéristiques initiales n'étaient pas significativement différentes, hormis concernant la gravité des épisodes et la durée de la fièvre. Les épisodes traités avec une antibiothérapie longue ont nécessité davantage de transferts en soins intensifs (7,8% vs 3,6%, $p=0.01$). La fièvre persistait significativement plus longtemps dans le groupe traitement long (7 jours vs 3 jours, $p<0,05$). Par ailleurs, les patients transférés en soins intensifs semblaient rester fébriles plus longtemps (médiane = 9 jours, vs 4 jours pour les épisodes sans gravité), bien qu'aucune comparaison statistique n'ait été faite sur ces données.

3.1.1. Épidémiologie bactérienne des épisodes inclus

Les entérobactéries étaient responsables de 41% des épisodes de bactériémie inclus dans cette étude (Figure 3). *Escherichia coli* était l'entérobactérie la plus fréquemment retrouvée (70%), suivi d'*Enterobacter cloacae* (11%) et *Klebsiella pneumoniae* (10%). Parmi les 16 BGN non fermentants, 14 étaient des *P. aeruginosa* (88%), les deux autres étaient des *Achromobacter denitrificans/xylosoxidans*. Dix pourcents des épisodes inclus étaient des bactériémies poly-microbiennes. Aucune bactériémie à *S. aureus* ou *S. lugdunensis* n'a été retrouvée dans cette étude. Si l'on s'intéresse à la répartition épidémiologique des épisodes monomicrobiens uniquement (n=179), 56% étaient dus à des bactéries GN et 41% à des bactéries GP.

3.1.2. Sites infectieux

Dans la majorité des cas (64%), aucun point d'appel infectieux clinique n'était retrouvé et le diagnostic retenu était une bactériémie primaire (Figure 4) ; 74% des patients n'avaient aucun symptôme infectieux hormis la fièvre. La répartition des bactéries responsables des bactériémies sans point d'appel était similaire à la répartition globale. En revanche lorsqu'il s'agissait d'une infection liée au cathéter (14%), la majorité était due à des SCN (54%), alors que les entérobactéries ne représentaient que 25% des cas. Les épisodes dont la porte d'entrée retenue était une translocation digestive (13%) étaient dus à des entérobactéries dans 60% des cas, et étaient davantage polymicrobiens (16%).

3.1.3. Antibiorésistance

a) Parmi les bactéries Gram négatif

Les entérobactéries responsables des bactériémies avaient le plus souvent une résistance acquise de type pénicillinase (59%), étaient des EBLSE (16%) ou productrices de céphalosporinase (4%) ; elles étaient sauvages dans 21% des cas. Au total 6.6% des épisodes inclus étaient dus à une EBLSE. Concernant les bactériémies à *P. aeruginosa*, 12 sur 14 des épisodes inclus étaient dus à des souches sauvages, soit 86% ; les deux autres exprimaient des résistances isolées. Sept patients inclus avaient un antécédent d'infection à BMR (2 *P. aeruginosa* multi-résistants et 5 EBLSE) ; trois d'entre eux ont présenté un épisode de bactériémie avec la même BMR dont ils étaient porteurs (3 EBLSE).

b) Parmi les bactéries Gram positif

Les bactériémies à SCN étaient dues à des souches résistantes à la méticilline dans 91% des cas. Sur 18 épisodes de bactériémie dus à *Streptococcus mitis/oralis*, seulement 50% étaient sauvages (2 souches résistantes à l'Ampicilline, 7 résistantes aux Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)). Parmi les quatre *Enterococcus faecium* inclus, trois étaient sauvages, un seul était résistant à l'Ampicilline. Aucun Entérocoque Résistant à la Vancomycine (ERV) n'a été retrouvé dans cette étude.

3.1.4. Récidives des bactériémies

Parmi les 198 épisodes de bactériémie inclus, 12 récidives (6%) ont été relevées dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Elles sont survenues chez neuf patients atteints de LAM (dont un en cours d'allogreffe), un patient atteint de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL), un patient atteint de lymphome de Burkitt et un patient avec

cancer solide. Un patient a présenté deux épisodes de bactériémie distincts avec deux bactéries différentes qui ont chacun récidivé.

Seulement trois épisodes ont récidivé de façon précoce, dans les sept jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Nous n'avions donc pas assez d'évènements pour distinguer les récurrences en fonction de leur délai de survenue.

La moitié des épisodes qui ont récidivé avaient été traités avec une antibiothérapie courte (n=6/12). La majorité des épisodes récidivants étaient dus à des entérobactéries (n=9/12) ; deux étaient dus à *P. aeruginosa*, un à *S. haemolyticus* (Figure 3). Il n'y avait aucun épisode polymicrobien. Deux entérobactéries étaient des EBLSE (17%), et deux étaient productrices de céphalosporinases déréprimées (17%). En revanche les deux *P. aeruginosa* étaient sauvages. Le délai d'efficacité de l'antibiothérapie sur les bactériémies récidivantes était identique à celui des épisodes non récidivants (médiane = 2 jours).

Dans deux tiers des cas (n=8/12), aucune porte d'entrée n'avait été retrouvée, ce qui correspondait aux chiffres retrouvés en analysant la totalité des épisodes.

Parmi les épisodes récidivants, la neutropénie durait en médiane 28,5 jours (4-113 jours), avec notamment deux épisodes chez le même patient présentant une neutropénie persistant plus de 100 jours.

3.1.5. Mortalité à J30

Le décès du patient survenait dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie pour 15 (7.6%) des épisodes inclus ; cinq d'entre eux avaient reçu un traitement court. Un seul de ces épisodes avait récidivé (à *K. pneumoniae*, traité par une antibiothérapie longue sur un point d'appel pulmonaire). Un seul décès était d'étiologie infectieuse

(patient décédé 4 jours après l'arrêt des antibiotiques sur un choc septique non documenté).

L'épidémiologie bactérienne était similaire à celle de la population totale, hormis pour les BGN non fermentants qui semblaient surreprésentés (Figure 3) ; en effet, quatre patients décédés dans les 30 jours avaient présenté une bactériémie à *P. aeruginosa*, soit 27%.

3.1.6. Allogreffés

Chez 32 patients allogreffés, 38 épisodes de bactériémie ont été inclus, dont 15 épisodes (39%) traités avec une antibiothérapie courte. Les caractéristiques des épisodes sont présentées dans le Tableau 3. Le profil épidémiologique des bactériémies chez les allogreffés était en faveur des streptocoques et entérocoques, avec une moindre proportion d'entérobactéries (Figure 3), indépendamment de la durée d'antibiothérapie. Les bactériémies primaires représentaient 74% des cas ; 84% des patients ne présentaient aucun signe clinique hormis de la fièvre. Un seul épisode de bactériémie a récidivé (*P. aeruginosa* sur translocation digestive, chez un patient présentant une GvH digestive).

3.2. Patients atteints de LAM

Les résultats concernant cette population sont présentés dans l'article qui suit.

Antibiotic short course to treat bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia.

Authors

Métais Agathe^{1,2}, Torregrosa Diaz Jose Miguel³, Gallego Hernanz Maria Pilar³, Pichon Maxime^{1,4,5}, Desmier Deborah³, Roblot France^{1,2,5}, Rammaert Blandine^{1,2,5}

Authors' affiliations

¹ Université de Poitiers, Poitiers, France

²CHU de Poitiers, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Poitiers, France

³ CHU de Poitiers, Service d'Hématologie clinique, Poitiers, France

⁴ CHU de Poitiers, Département des Agents Infectieux, Laboratoire de bactériologie, Poitiers, France

⁵ Inserm U1070, Poitiers, France

Corresponding author information

Pr Blandine Rammaert, MD, PhD

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

2 rue de la Milétrie

CS 90577

86021 Poitiers cedex

Email : blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

ABSTRACT

Background. There is no clear recommendation about antimicrobial treatment length for documented infections in chemotherapy induced febrile neutropenia (FN). The aim of this study was to compare long versus short antibiotic course for bloodstream infection (BSI) treatment in acute myeloid leukemia (AML) patients during FN.

Methods. This monocentric retrospective comparative study included all consecutive BSI episodes among AML patients with FN for 3 years (2017-2019). Episodes were classified regarding the length of antibiotic treatment, considered as short course if the treatment lasted ≤ 7 days, except for nonfermenting bacteria and *Staphylococcus aureus* or *lugdunensis* for which the threshold was ≤ 10 days and ≤ 14 days, respectively. The primary outcome was the number of BSI relapses in both groups within 30 days of antibiotic discontinuation.

Results. Among 71 AML patients, 104 BSI episodes were included; 48 (46%) received short course treatment. Only 8 (7.6%) BSI episodes relapsed within 30 days of antibiotic discontinuation, 5 having received short course treatment. No association was found between risk of relapse and short course of antibiotic treatment ($p=0.37$). The only risk factor significantly associated with BSI relapse was neutropenia duration ($p=0.005$).

Conclusion. Antibiotic short course seemed as effective as prolonged treatment for BSI in AML patients during FN, with very few relapses at day 30. These encouraging findings should be confirmed through prospective studies.

Keywords. Bloodstream infection; febrile neutropenia; acute myeloid leukemia; appropriate use of antibiotics.

INTRODUCTION

Emergence of antimicrobial resistance (AMR) is a major public health concern, leading to prolonged illness and increasing health cost and mortality (1). By 2050 there would be 10 million people dying every year due to AMR if the resistance rise follows the actual trend (4). Resistance to antibiotics is closely related to their consumption.

Antibiotics are widely prescribed among patients with hematologic malignancies during chemo-induced febrile neutropenia (FN), especially patients suffering from acute myeloid leukemia (AML) as they are highly susceptible to infections (12). Bloodstream infections (BSI) are found in 10 to 30% of FN episodes, associated to a worse prognosis and higher mortality (19–22). Multi-Drug Resistant (MDR) bacteria are particularly frequent among this population, reaching 16% of the BSI in some studies (13,14). Infections due to MDR bacteria are an independent risk factor for mortality (15,16,18). Shortened courses of antibiotic treatment could have an impact among this population, with an expected benefit both at individual and collective levels.

However, guidelines remain unclear regarding the length of antibiotic treatment in FN patients with documented infections. They indicate a minimal duration of treatment or a large range, without considering bacteria species or site of infection (12,17,25). The pursuit of antibiotic treatment until neutrophil recovery is also still a matter of debate. French experts proposed shorter courses of antibiotic treatment based on literature review to respond to the goal of reducing antibiotic consumption (7). It also pointed the lack of data in literature about the length of antibiotic therapy in several domains, including microbiologically documented infections among FN patients.

The aim of this study was to compare the efficacy of short and long course antibiotic treatment on BSI among AML patients during FN.

METHODS

Setting and patients

This monocentric, comparative, retrospective study was conducted in a 1200-bed tertiary care center (University Hospital of Poitiers, France) from January, 1st of 2017 to December, 31st of 2019.

Each BSI episode was included when occurring in patients aged ≥ 18 years old presenting AML during chemo-induced FN. Fever was defined as a single oral temperature measurement of ≥ 38.3 °C or a temperature of ≥ 38 °C sustained over a 1-h period. Neutropenia was defined by an absolute neutrophil count (ANC) < 500 cells/mm³ occurring after chemotherapy (12). BSI was considered as the detection of a pathogen in at least one blood culture. Exception was made for coagulase negative Staphylococci (CoNS) and other potential skin contaminants, for which two different positive blood cultures were required (37). When a patient presented successive positive blood cultures with different bacteria, several BSI episodes could be included independently if (i) blood cultures were separated by at least 24 hours, (ii) there was at least one negative blood culture between them and (iii) there was no ongoing effective antibiotic treatment on the second bacteria when it occurred. Otherwise it was considered as a single polymicrobial BSI. As part of routine practice in our center, all medical files were reviewed by an infectious disease specialist to rule out contaminations (38).

Were excluded patients without fever when sampling blood culture, patients treated with less than 4 days of antimicrobial treatment considered too short to assess efficacy, patients without effective antibiotic treatment more than 48 hours after the first positive blood culture, patients who died before antibiotic discontinuation, patients who needed a surgical treatment in addition to medical treatment, patients who required protracted

course of antibiotic for central nervous system infections or endovascular infections, patients undergoing hematopoietic stem cell transplant (HSCT). Relapses of index BSI already included were also excluded.

Data collection

Collected data were as follow: chemotherapy treatment phase, comorbidities, duration of neutropenia, use of Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF), intake of corticosteroids (>10 mg per day of prednisone equivalent, or >700 mg of total dose, as described in (39)), history of infection with MDR bacteria (extending spectrum beta-lactamase enterobacteriaceae (ESBL-E) or *P. aeruginosa* resistant to ≥ 3 antibiotics categories), date of the first positive blood culture, isolated bacterial species, antibiotic susceptibility testing, sites of infection (Supplemental data), transfer to intensive care unit (ICU), date of death. None of the patient received fluoroquinolone prophylaxis in our center.

First line antibiotic therapy for FN followed IDSA guidelines and was secondarily adapted to BSI documentation (12). Short course durations followed French experts' guidelines for the general population (7).

To calculate length of antibiotic treatment, days of treatment were considered only if the antibiotic was appropriate after the first positive blood culture. Treatment was considered appropriate if (i) susceptibility was proven *in vitro* according to EUCAST recommendations (41), (ii) diffusion was considered good on the infected site *in vivo*, and (iii) plasmatic concentration level if measured was 8 to 10-fold the minimal inhibitory concentration.

Outcomes

BSI episodes were classified in two groups according to the length of appropriate antibiotic therapy. A short course was considered ≤ 7 days, except for nonfermenting bacteria and *Staphylococcus aureus* or *lugdunensis* for which the threshold was ≤ 10 days and ≤ 14 days, respectively.

The primary outcome was to compare the number of BSI relapses in both groups within 30 days of antibiotic discontinuation. Secondary outcomes included the comparison of mortality rate within 30 days of antibiotic discontinuation. Distribution of bacteria responsible for BSI and risk factors for BSI relapses were assessed.

Statistical analysis

Standard descriptive statistics, such as median, proportions, range, and inter-quartile range (IQR), were used to summarize the data. Logistic mixed regression (LMR) was used to evaluate the random effect of different episodes and subjects. In the absence of a significative random effect, t-test or Mann-Whitney U-test and χ^2 -test or Fischer's exact test were used to compare categorical variables and continuous variables as needed; otherwise simple LMR was performed. Univariate and multivariate analysis with logistic mixed effect regression were performed to identify risk factors related to BSI relapses at day 30. As random effects, we had intercepts for subjects and episodes, as well as by-subject and by-episode random slopes. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Description of the population and initial characteristics

Over three years, 393 BSI episodes occurring in onco-hematological patients were screened. A total of 104 BSI episodes were included among 71 AML patients with chemo-induced FN (Figure 2); 48 (46%) episodes were treated with short course of antibiotic and 56 (54%) with long course. The length of antibiotic therapy was left to the physician's discretion and followed the global trend of reducing antibiotic consumption; indeed, short course treatment was delivered in 29%, 50% and 55% of the cases respectively in 2017, 2018 and 2019. Patients from both groups were comparable regarding comorbidities, treatment phase, duration of neutropenia, distribution of bacteria and origin of infection (Table 4). However, fever lasted longer in the long course group (8 days vs 3 days; $p=0.005$). Transfers to ICU were also more frequent in the long course group (12% vs 2%; $p=0.006$). Of note, patients transferred in ICU seemed to have a longer fever period than others (median of 8 days vs 4 days), but not statistically significant ($p= 0.76$).

Epidemiology and distribution of BSI

BSI were mainly caused by enterobacteriaceae (42%), CoNS (21%), streptococci (13%), and non-fermenting bacteria (9%) (Figure 5). There were no *S. aureus* nor *S. lugdunensis* in our study.

In 65% of the cases, patients presented neither clinical symptom nor radiological sign of infection, and the final diagnosis was primary BSI (Figure 6). Distribution of bacteria among primary BSI was similar with the one of the total population (Figure 7). As expected, CoNS were more represented among CRBSI (62.5%), but were absent among digestive translocation BSI.

A history of infection with MDR bacteria was found in 5 patients, who presented in total 8 BSI episodes. Three patients had each a BSI episode with the same MDR bacteria that they were carrying. None of them experienced a BSI relapse. Among 44 BSI episodes due to enterobacteriaceae, 10 (23%) were ESBL-E and 2 (5%) had hyperproduced cephalosporinase. Regarding BSI due to *P. aeruginosa*, 78% (n=7/9) of the strains were wild typed.

Risk factors for BSI relapses and mortality

A total of 7 patients presented 8 (7.7%) relapsing BSI episodes within 30 days of antibiotic discontinuation; 5 episodes received short course treatment. Univariate analysis found no correlation between the risk of relapse and short course of antibiotic treatment ($p=0.37$) (Table 5). The only risk factor significantly associated with BSI relapse in multivariate analysis was the duration of neutropenia ($p=0.006$). The median length of neutropenia was 45 days (IQR=28-92) among relapsing episodes, versus 22.5 days (IQR= 14-30) among non-relapsing BSI ($p=0.005$).

Among 8 relapsing BSI, 7 were due to enterobacteriaceae (only one ESBL-E), and one was due to CoNS. Most of the relapsing BSI were primary BSI (88%). Of note, 88% of the relapsing BSI (n=7/8) occurred in patients having a refractory or relapsed (R/R) AML, vs 38% among non-relapsing episodes (n=36/96) (not significant in multivariate analysis, $p=0.05$).

The mortality rate was 7.7%; 2 of the 8 patients received short course treatment. Only one death was considered of infectious origin and received long course antibiotic treatment.

DISCUSSION

In our study, the relapse rate of BSI within 30 days of antibiotic discontinuation and the mortality rate at 30 days in AML patients with FN were not associated with short course antibiotic treatment. The only risk factor for relapsing BSI in multivariate analysis was the duration of neutropenia. Although not statistically significant, most of the relapsing BSI were due to enterobacteriaceae and occurred among patients presenting R/R AML.

Cohorts of AML patients assessing BSI relapse rate are scarce. The only study we found focused on BSI relapses among acute leukemia patients receiving more than one cycle of chemotherapy, including 78% AML (42). The relapse rate was 28.3%, but the period from index BSI to the relapse was not specified and not all the patients (92%) were neutropenic. Gram-negative bacteria represented 73% of relapsing-BSI vs 56% of non-relapsing BSI. At multivariate analysis, receiving more than 4 courses of chemotherapy and having ESBL *E. coli* BSI were risk factors for relapsing BSI. Duration of neutropenia and rate of R/R malignancy were not specified.

Immunosuppression is considered as a risk factor for relapsing BSI in general population (43,44). A long-duration of neutropenia (>9 days with ANC <1000 cells/mm³) was associated with a higher risk of BSI among autologous HSCT patients (45), but no data is available concerning relapsing BSI.

Most of our patients presenting relapsing BSI had R/R AML. Unfavorable outcome of the underlying disease leads to successive courses of chemotherapy, longer duration of neutropenia sometimes without any neutrophil recovery, indirectly linked to higher risk of BSI relapse. In the literature, R/R malignancy is considered as a risk factor for BSI among pediatric cancer patients (46,47), but no data is available about relapsing BSI.

In our study, mortality rate was 7.7% at 30 days. Few data are available, ranging from 10 to 15% among acute leukemia patients (42,48); we found no data focusing on mortality rate for AML patients with BSI.

Optimal duration for BSI treatment is still in debate, whether patients are immunocompromised or not, except for CRBSI where guidelines have been recently published (49). A recent literature review suggested that short course antibiotic therapy is not related to a higher risk of treatment failure for uncomplicated BSI (7). A prospective observational study showed that treatment of BSI among ICU patients could be reduced to 4 to 7 days (median of 5 days) without increasing risk of relapse or mortality (50). A systematic review in 2011 included randomized control trials (RCT) comparing the efficacy of shorter versus longer antibiotic therapy for common infections in ICU. A sub-group analysis on patients presenting BSI (n=155) found no significant difference between short course (5 to 7 days) and long course (7 to 21 days) treatment, regarding clinical cure, microbiological cure and survival (51). However, bacteria responsible for BSI were not detailed. A pilot study called BALANCE (Bacteremia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness), assessing the feasibility of a RCT comparing 7-day versus 14-day antibiotic therapy for BSI in ICU, found encouraging results (52). Although immunocompromised patients are excluded from the analysis, an international multicenter BALANCE study is ongoing, planning on including over 3600 patients; (53). In our study, patients transferred in ICU belonged more frequently to long course treatment group. Longer treatment could rather be a consequence of admission in ICU (with different clinical practice) than linked to severity of the infection. Likewise, remaining fever probably discouraged

physicians to stop antibiotics, which could explain the higher rate of episodes with prolonged fever in the long course treatment group.

Less data on non-ICU patients are available in literature, mostly using a 10-day threshold to compare treatment length in enterobacteriaceae BSI (54–56). In 2014 a retrospective study conducted on immunocompetent patients obtained similar clinical and microbiological responses comparing 7-day antibiotic course to longer treatment (57).

Another RCT on neonatal BSI showed no significant difference on the efficacy of 7-day versus 14-day antibiotic therapy; however, sub-group analysis on *S. aureus* BSI showed higher rate of treatment failure in the 7-day group, which is in accordance with guidelines recommending a 14-day treatment (58). In a study including 249 patients who received short course antibiotic therapy for *P. aeruginosa* BSI, defined as 7-11 days of treatment (median 9 days), BSI relapse and mortality was similar to the long course treatment group (median 16 days). In this cohort, 65% of the patients were immunocompromised (59). These findings are in accordance with the present study thresholds defining short and long courses of treatment for different bacteria.

Our study had several limitations, mainly due to its retrospective design. We did not report the potential adverse effect of antibiotic treatment, such as *C. difficile* infections or emergence of MDR bacteria strains, whose incidence would be interesting to compare between short and long course antibiotic treatment groups. The principal outcome, BSI relapse within 30 days of antibiotic discontinuation, had very few occurrences. It was in favor of a global efficacy of antibiotic treatment, but also responsible of a lack of power to highlight all risk factors related to BSI relapses. We

chose a short follow-up of 30 days to be more selective distinguishing relapses (involving the same strain as the index episode) from reinfections, as we did not perform sequencing analysis to prove it. We decided to not assess mortality as a primary outcome because death etiology is often hard to precise accurately in AML patients, susceptible to die from infection, hemorrhage, chemotherapy toxicity, or refractory malignancy itself (48).

To conclude, short course antibiotic therapy for treating uncomplicated BSI among AML patients in CINF was as efficient as prolonged treatment. BSI relapse rate and mortality rate at 30 days were low and were not related to treatment duration. The only risk factor for relapsing BSI was long-duration neutropenia. There was a trend showing more R/R AML and more enterobacteriaceae among relapsing BSI episode, but a dedicated cohort with more events should be performed to confirm these findings. Further prospective interventional studies are needed to assess the efficacy and security of short antibiotic therapy in cancer patients. AML differs from other types of cancer or hematologic malignancies, regarding to the high risk of infection during successive FN periods, the global frailty of the patient and the virulence of the underlying disease. Patients suffering from AML should be studied apart to compose a homogeneous cohort.

List of abbreviations

AML: Acute Myeloid Leukemia

AMR: Antimicrobial Resistance

ANC: Absolute Neutrophil Count

BALANCE: Bacteremia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness)

BSI: Bloodstream Infection

CoNS: Coagulase Negative Staphylococci

ESBL-E: Extended Spectrum Beta-Lactamase Enterobacteriaceae

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FN: Febrile Neutropenia

GCSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplant

ICU: Intensive Care Unit

IDSA: Infectious Disease Society of America

IQR: Inter-Quartile Range

LMR: Logistic Mixed Regression

MDR: Multi-Drug Resistant

R/R: Relapsing/Refractory

RCT: Randomized Control Trial

4. DISCUSSION

4.1. Résumé des principaux résultats

Dans notre étude, le taux de récurrence des bactériémies à 30 jours de l'arrêt des antibiotiques était de 6%, et la mortalité à 30 jours était de 7.6%. Chez les patients atteints de LAM, le seul facteur de risque statistiquement lié à la récurrence des bactériémies était la durée de la neutropénie. Les bactériémies dues à des entérobactéries et les patients en rechute sur le plan tumoral étaient plus nombreux parmi les épisodes récidivants, bien que non statistiquement significatif. Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association significative entre la durée de traitement court et la mortalité à 30 jours chez les patients atteints de LAM.

Les patients transférés en soins intensifs étaient davantage traités avec une antibiothérapie longue. La durée du traitement ne semblait pas induire la gravité du tableau clinique mais était plutôt une conséquence de l'admission aux soins intensifs, les pratiques étant différentes en fonction des services. De même, la durée de la fièvre, plus importante dans le groupe recevant un traitement long, pouvait dissuader le clinicien d'un arrêt précoce de l'antibiothérapie.

4.2. Comparaison avec la littérature

La répartition épidémiologique des bactéries responsables des bactériémies parmi les patients en NF est variable en fonction des centres et des pratiques. Le Tableau 6 compare les résultats de notre étude à ceux de la littérature la plus récente, qui reste clairsemée, incluant des épisodes de bactériémie jusqu'en 2017 seulement. La mortalité à 30 jours est supérieure à celle que nous retrouvons parmi nos patients, en revanche aucune des études citées n'a mentionné le taux de récurrence des

bactériémies, ni la durée du traitement antibiotique. Les cohortes dans lesquelles les patients recevaient majoritairement une prophylaxie par fluoroquinolones présentaient moins de bactériémies à GN, comme habituellement décrit dans la littérature (19,60). Notre étude comprenait moins de BMR, en particulier aucun *P. aeruginosa* multi-résistant, aucun ERV, aucun *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) ; en revanche la proportion d'EBLSE semblait similaire et reste inférieure à 10%.

La plupart des bactériémies incluses dans cette étude étaient des bactériémies primaires, en accord avec les données retrouvées dans la littérature (19,61,62).

4.3. Limites de l'étude

La population étudiée étant très hétérogène, nous avons analysé séparément les patients atteints de LAM pour une meilleure comparabilité. Les patients allogreffés étaient peu nombreux au sein de notre recueil ; néanmoins cette sous population, extrêmement fragile sur le plan infectieux, a des spécificités qui lui sont propres et nécessiterait également d'être analysée séparément.

Nous n'avons pas relevé l'impact de la durée de l'antibiothérapie sur l'incidence d'infections à *C. difficile*, sur la colonisation et le nombre d'infections avec des BMR, sur la durée d'hospitalisation, qui pourraient constituer un argument fort en faveur de l'utilisation de traitements antibiotiques courts.

Le choix de la durée de l'antibiothérapie était laissé à la discrétion du clinicien, donc pouvait être biaisée. Le caractère rétrospectif du recueil représentait une source potentielle de perte d'informations.

Le nombre d'évènements (récidives des bactériémies et mortalité à 30 jours) à comparer dans les deux groupes était relativement faible, au risque de méconnaître certaines associations avec des facteurs de risque potentiels, par manque de

puissance. Nos résultats devraient être confirmés par une étude prospective dédiée incluant un nombre suffisant d'évènements.

4.4. Conclusion et perspectives

Dans notre étude, une antibiothérapie courte était aussi efficace qu'un traitement prolongé pour traiter les bactériémies non compliquées chez les patients atteints de LAM en NF. Le taux de récurrence de bactériémie et la mortalité à 30 jours étaient bas. Le seul facteur de risque de récurrence de bactériémie était la neutropénie prolongée. Afin d'améliorer la qualité et la pertinence de notre recueil, nous avons pour projet de débuter la constitution d'une base de données regroupant les patients atteints de LAM du service d'hématologie du CHU de Poitiers, que les cliniciens pourraient compléter au fur et à mesure du suivi des patients. Ce recueil nous permettrait d'étudier l'impact de la durée de l'antibiothérapie, mais aussi les facteurs de risques d'infection, de mortalité, l'épidémiologie locale, afin d'adapter au mieux nos pratiques cliniques et d'optimiser la prise en charge des patients.

5. TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1. Caractéristiques initiales des 143 patients présentant une bactériémie au cours d'un épisode de NF (sur la base du 1^{er} épisode de bactériémie de chaque patient).

	Traitement court (n=58)	Traitement long (n=85)	p
Sexe féminin (n, %)	25 (43.1)	35 (41.2)	0.82
Pathologie oncologique (n, %)			
LAM	36 (62.1)	54 (63.5)	0.28
LAL	3 (5.2)	7 (8.2)	
LNH	5 (8.6)	13 (15.3)	
LH	0	1 (1.2)	
Lymphome de Burkitt	1 (1.7)	2 (2.3)	
Myélome	7 (12.1)	6 (7.1)	
Cancer solide	3 (5.2)	2 (2.3)	
Myélofibrose	3 (5.2)	0	
Age à l'inclusion (médiane, range)	62.8 (18.5-73.9)	60.4 (18.9-89.6)	0.25*
Créatininémie (moyenne, SD)	63.8 (19.6)	67.5 (21.3)	0.29
Insuffisance rénale chronique (n, %)			
Non	54 (93.1)	83 (97.7)	0.21
Stade 1	1 (1.7)	0 (0)	
Stade 2	3 (3.5)	0 (0)	
Stade 3	1 (1.7)	2 (2.4)	
Phase de traitement à l'inclusion (n, %)			
Induction LA	18 (31.3)	24 (28.2)	0.75
Consolidation LA	4 (6.9)	11 (12.9)	
Rattrapage LA	9 (15.5)	11 (12.9)	
Chimiothérapie LA non intensive	1 (1.7)	3 (3.5)	
Autogreffe	7 (12.1)	15 (17.7)	
Chimiothérapie anti-myélome	1 (1.7)	0	
Chimiothérapie anti-lymphome	4 (6.9)	6 (7.1)	
Chimiothérapie cancer solide	3 (5.2)	2 (2.4)	
Allogreffe	11 (19.0)	13 (15.3)	
Antécédent de BMR (n, %)	2 (3.4)	3 (3.5)	0.97
Nombre d'épisodes de bactériémie par patient (n, %)			
1	41 (70.7)	60 (70.6)	0.19
2	9 (15.5)	20 (23.5)	
3	4 (6.9)	2 (2.3)	
4	4 (6.9)	1 (1.2)	
5	0	1 (1.2)	
6	0	1 (1.2)	

NF: neutropénie fébrile; LA: leucémie aigüe; LAM: leucémie aigue myéloïde; LAL: leucémie aigue lymphoïde; LNH: lymphome non Hodgkinien; LH: lymphome de Hodgkin; BMR: bactérie multi-résistante ; SD : standard deviation ;

Tableau 2. Caractéristiques initiales des 198 épisodes de bactériémie au cours d'un épisode de NF.

	Traitement court (n=83)	Traitement long (n=115)	p
Sexe féminin (n, %)	35 (42.2)	55 (47.8)	0.43
Diabète (n, %)	7 (8.4)	9 (7.8)	0.88
Insuffisance cardiaque (n, %)	2 (2.4)	4 (3.5)	0.67
Age à l'inclusion (moyenne, SD)	59.7 (12.8)	57.9 (12.4)	0.31
Insuffisance rénale chronique (n, %)			
Non	77 (92.8)	112 (97.4)	0.13
Stade 1	1 (1.2)	0	
Stade 2	3 (3.6)	0	
Stade 3	2 (2.4)	3 (2.6)	
Corticothérapie (n, %)	2 (2.4)	4 (3.5)	0.67
Phase de traitement (n, %)			
Induction LA	21 (25.3)	27 (23.5)	0.73
Consolidation LA	13 (15.7)	17 (14.8)	
Rattrapage LA	15 (18.1)	17 (14.8)	
Chimiothérapie LA non intensive	3 (3.6)	3 (2.6)	
Autogreffe	8 (9.6)	17 (14.8)	
Chimiothérapie anti-myélome	1 (1.2)	0	
Chimiothérapie anti-lymphome	4 (4.8)	8 (6.9)	
Chimiothérapie cancer solide	3 (3.6)	2 (1.7)	
Soins palliatifs	0	1 (0.8)	
Allogreffe	15 (18.1)	23 (20.0)	
Antécédent de BMR (n, %)	5 (6.0)	7 (6.1)	0.98
Signes de gravité (n, %)			
Non	77 (92.8)	89 (77.4)	0.01
Réa	3 (3.6)	9 (7.8)	
Durée de la neutropénie (Médiane, range, en jours)	18 (2-85)	18 (1-161)	0.45*
Durée de la fièvre (Médiane, range, en jours)	3 (1-33)	7 (1-42)	<0.05
Durée de l'antibiothérapie (Médiane, range, en jours)	6 (4-10)	11 (8-31)	<0.05*

NF: neutropénie fébrile; LA : leucémie aigüe ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LAL : leucémie aiguë lymphoïde ; LNH : lymphome non Hodgkinien ; LH : lymphome de Hodgkin ; BMR : bactérie multi-résistante.

Tableau 3 - Caractéristiques initiales des épisodes de bactériémie survenus au cours d'une allogreffe.

	Traitement court (n=15)	Traitement long (n=23)	p
Diabète (n, %)	0	2 (8.7)	0.24
Insuffisance cardiaque (n, %)	0	2 (8.7)	0.24
Insuffisance rénale au préalable (n, %)	2 (13.3)	0	0.07
Antécédent de BMR (n, %)	0	0	
Transfert en réanimation (n, %)	0	3 (13.0)	0.33
Durée de la neutropénie (Médiane, range, en jours)	19 (8-32)	19 (10-34)	0.61
Durée de la fièvre (médiane, range, en jours)	2 (1-7)	8 (1-25)	0.03
Hémopathie (n, %)			
LAM	11 (73)	22 (96)	0.16
LAL	0	1 (4)	
Lymphome	1 (7)	0	
Myélofibrose	3 (20)	0	
Signes cliniques (n,%)			
Absence	13 (87)	19 (82)	0.41
Symptômes digestifs (douleur abdominale, diarrhée, mucite)	2 (13)	2 (9)	
Symptômes urinaires (dysurie, douleur lombaire)	0	2 (9)	

BMR : bactérie multi-résistante ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LAL : leucémie aiguë lymphoïde.

Table 4. Initial characteristics of 104 BSI episodes among 71 AML patients with chemo-induced FN.

	Short treatment (n=48)	Long treatment (n=56)	p
Chronic kidney disease (n, %)			
No	45 (93.8)	53 (94.6)	1.00
Stage 1	1 (2.1)	0	
Stage 2	0	0	
Stage 3	2 (4.2)	3 (5.4)	
Corticosteroid treatment (n, %)	1 (2.1)	1 (1.8)	0.67
Treatment phase (n, %)			
Induction	21 (35.6)	22 (28.2)	0.88
Consolidation	13 (22.0)	15 (19.2)	
Salvage	11 (18.6)	15 (19.3)	
Non intensive chemotherapy	3 (6.2)	3 (5.4)	
History of MDR bacteria infection (n, %)	3 (6.3)	5 (8.9)	0.89
Severity (n, %)			
No	45 (93.7)	39 (69.6)	0.008
Transfer to intensive care unit	3 (3.6)	9 (7.8)	
Duration of neutropenia (median in days, IQR)	23.5 (15-29)	24 (14-32)	0.28
Duration of fever (median in days, IQR)	3 (2-7)	7.5(3-14)	0.02
Duration of antibiotic treatment (median in days, IQR)	6 (6-7)	11 (9.5-14)	<0.001

BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; FN: febrile neutropenia; MDR: multi-drug resistant; IQR: inter-quartile range

Table 5. Assessment of risk factors for BSI relapses among AML patients in FN, univariate and multivariate analysis.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Short treatment	6.96	0.94 – 512.70	0.37			
Chronic kidney disease	0.92	0.78 – 1.07	0.28			
Duration of neutropenia	1.03	1.01 – 1.05	0.005	1.04	1.01 – 1.06	0.006
Use of GCSF	0.096	0.0035 – 26.5	0.42			
Duration of fever	0.98	0.81 – 1.18	0.81			
Primary BSI	1.31	4.32 – 3.99	0.63			
R/R AML	27.1	3.5 – 211.2	0.02	9.4	0.97 – 91.7	0.05

BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; FN: febrile neutropenia; GCSF: Granulocyte colony-stimulating factor; BSI: bloodstream infection; R/R: relapsed/refractory; OR: odds ratio; CI: confidence interval

Tableau 6. Épidémiologie des épisodes de bactériémie chez les patients atteints de cancer en NF – Comparaison avec la littérature.

Auteur	Garcia-Vidal et al. (48)	Carvalho et al. (63)	Puerta-Alcade et al. (62)	Widmer et al. (64)	Notre étude
Pays	Espagne	Australie	Espagne	Allemagne, Autriche, Suisse (ONCO-KISS)	France
Période d'inclusion	2004 – 2016	2009 – 2015	2003 – 2017	2002 – 2014	2017 – 2019
Population	n=589 ; patients atteints de LA dont 63% en NF	n=355 ; patients avec hémopathie en NF	n=850 ; patients atteints de cancer en NF	n=2463 ; patients avec hémopathie en NF	n=198 ; patients atteints de cancer en NF
Prophylaxie par Fluoroquinolones	Oui (61% des cas)	Oui (100% des cas)	Oui (29% des cas)	Oui (% non précisé)	Non
Bactéries GN (%)	44.6	43.5	55.4	33.2	53
<i>E. coli</i> (%)	20.4	14.9	24.4	20.1	29
<i>P. aeruginosa</i> (%)	12	12.1	16	4	8
Bactéries GP (%)	55	50.1	41.8	62.9	37
SCN (%)	35.8	7	26.5	39	17
<i>S. aureus</i> (%)	3.2	3.8	3.4	2.2	0
Streptocoques et entérocoques (%)	14.8	39	9.5	18.4	19
Polymicrobien (%)	8	11.3	8.2	3.2	10
Toutes BMR (%)	18.7	-	-	-	6.6
EBLSE (%)	7	7	9.2	2.8	6.6
<i>P. aeruginosa</i> BMR (%)	7	-	5	-	0
SARM (%)	1	0.3	0.5	-	0
ERV (%)	0	7.9	0.2	-	0
Mortalité à J30 (%)	14.8	-	20.4	-	7.6
Récidive de la bactériémie à J30 (%)	-	-	-	-	6

LA : leucémie aigüe ; NF : neutropénie fébrile ; GN : Gram négatif ; GP : Gram positif ; SCN : staphylocoque coagulase négative ; BMR : bactérie multi-résistante ; EBLSE : entérobactérie productrice de beta-lactamase à spectre étendu ; SARM : *S. aureus* résistant à la Mécilline ; ERV : entérocoque résistant à la Vancomycine.

Les pourcentages sont exprimés en fonction de la population totale de chaque étude.

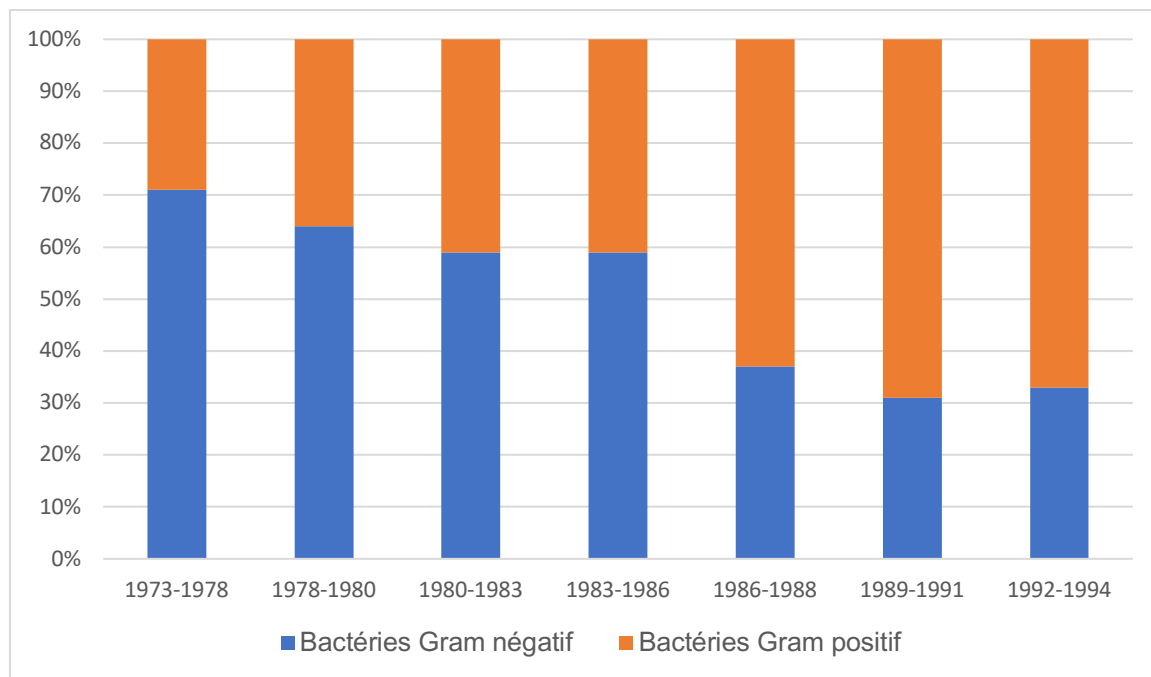
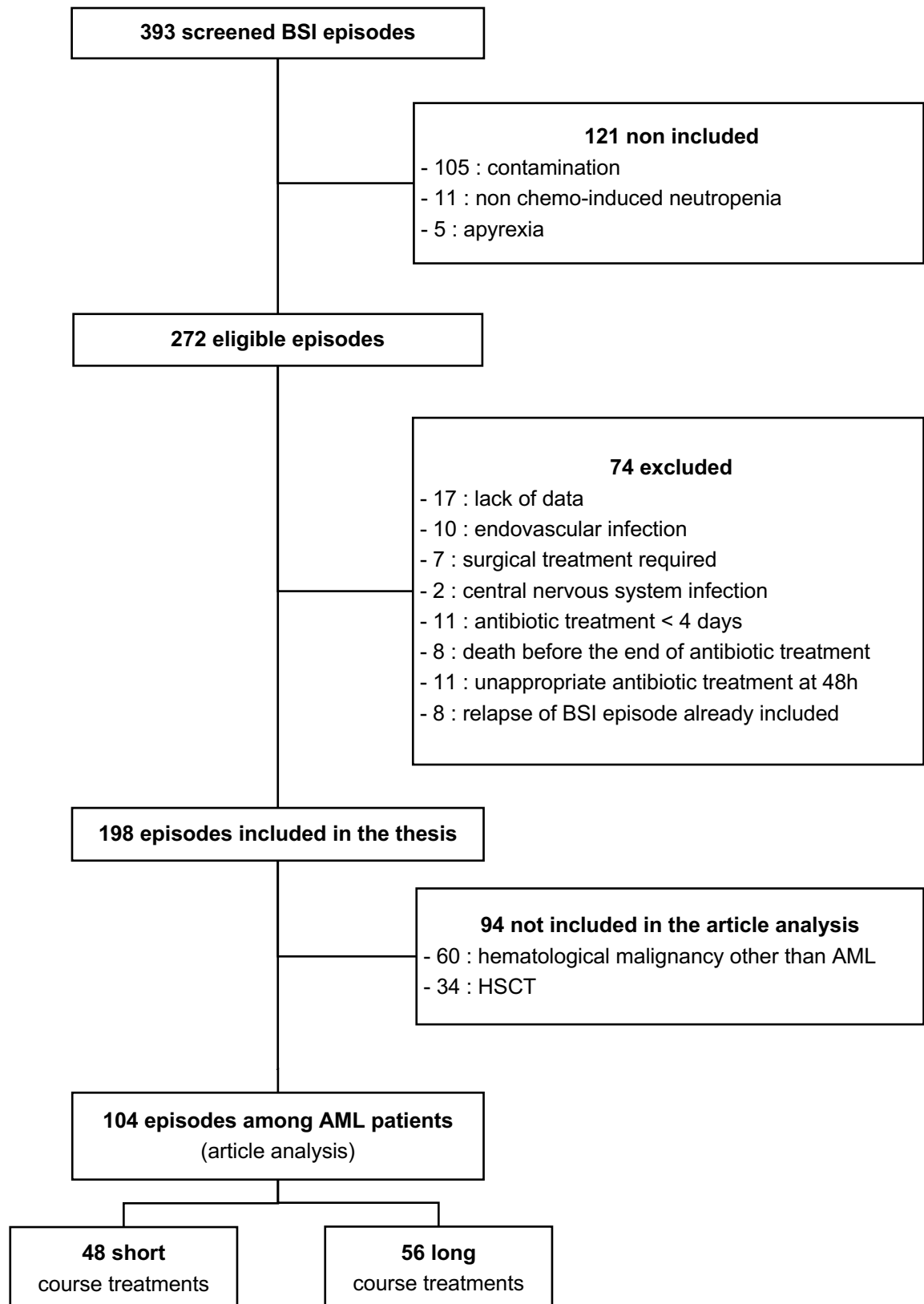
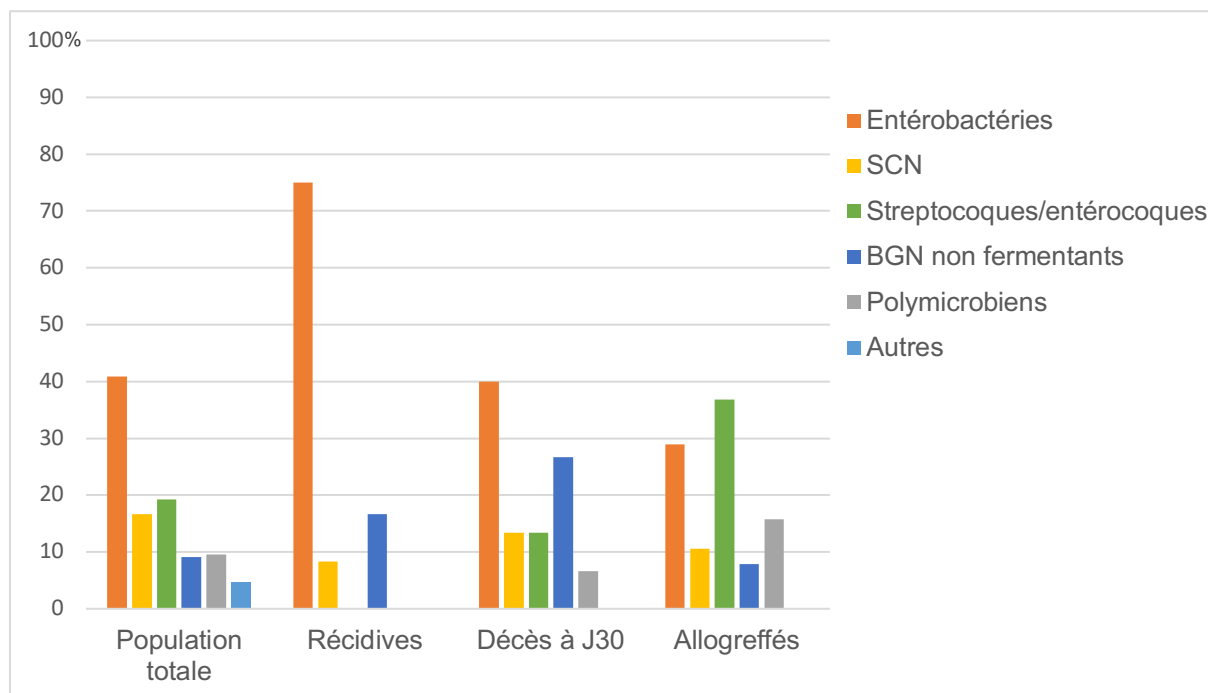


Figure 1. Évolution de l'étiologie des bactériémies au cours du temps selon les données de l'IATCG-EORTC.



BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; HSCT: hematopoietic stem cell transplant

Figure 2: Flow Chart of BSI episodes among AML patients.



SCN : Staphylocoque coagulase négative ; BGN : Bacille Gram négatif

Figure 3. Répartition des bactéries responsables des bactériémies, en population totale et par sous-groupes.

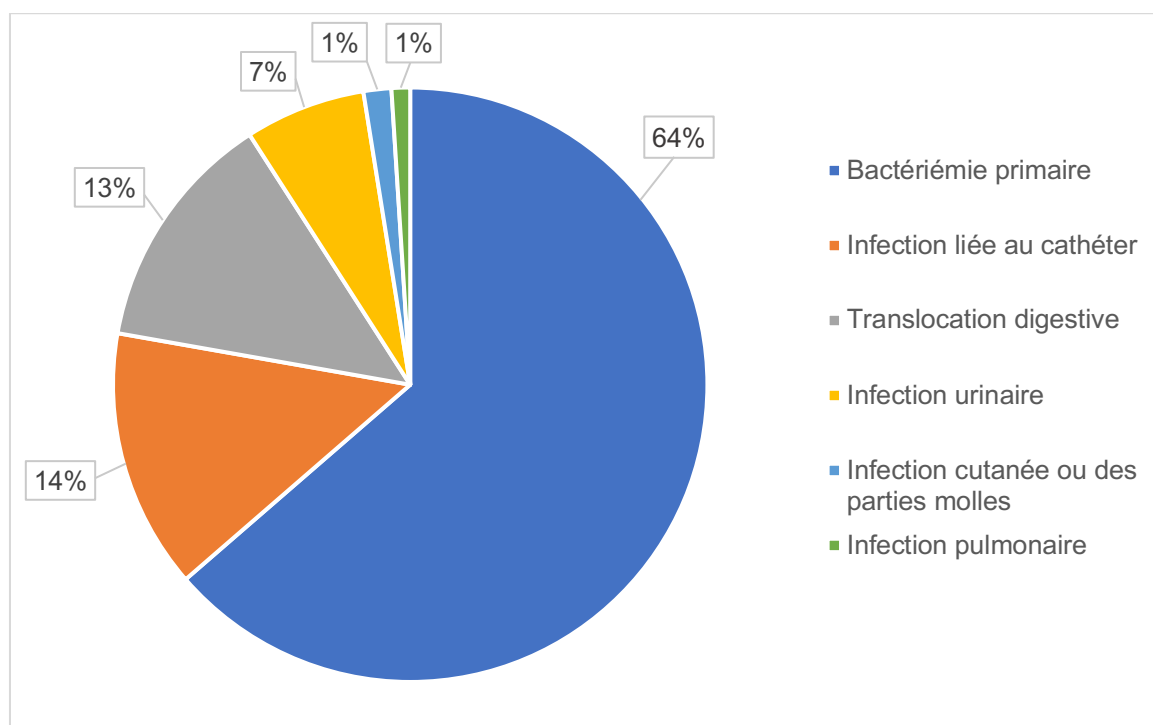
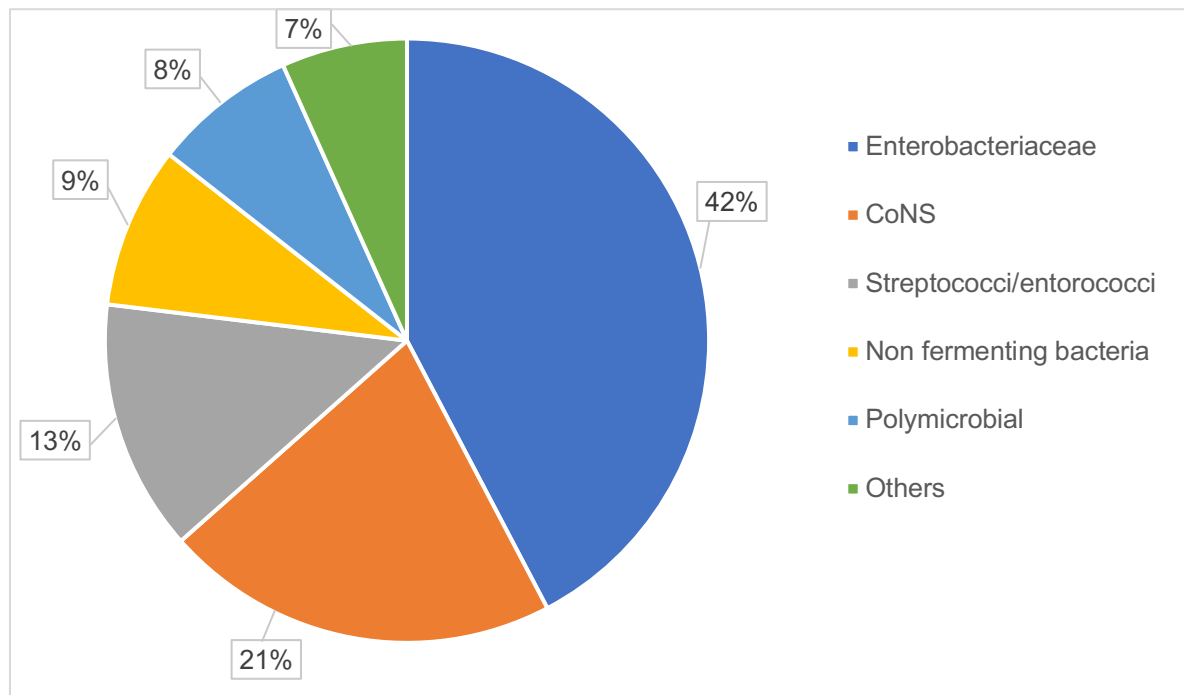
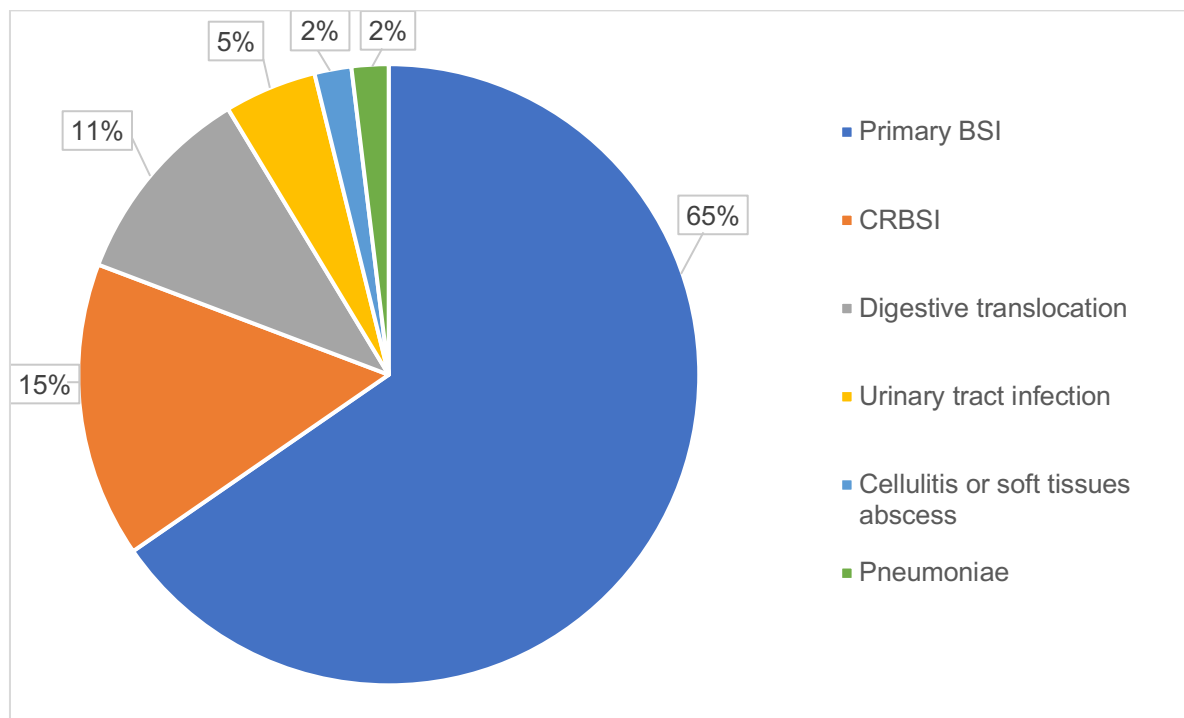


Figure 4. Diagnostics étiologiques retenus pour les épisodes de bactériémies parmi la population totale.



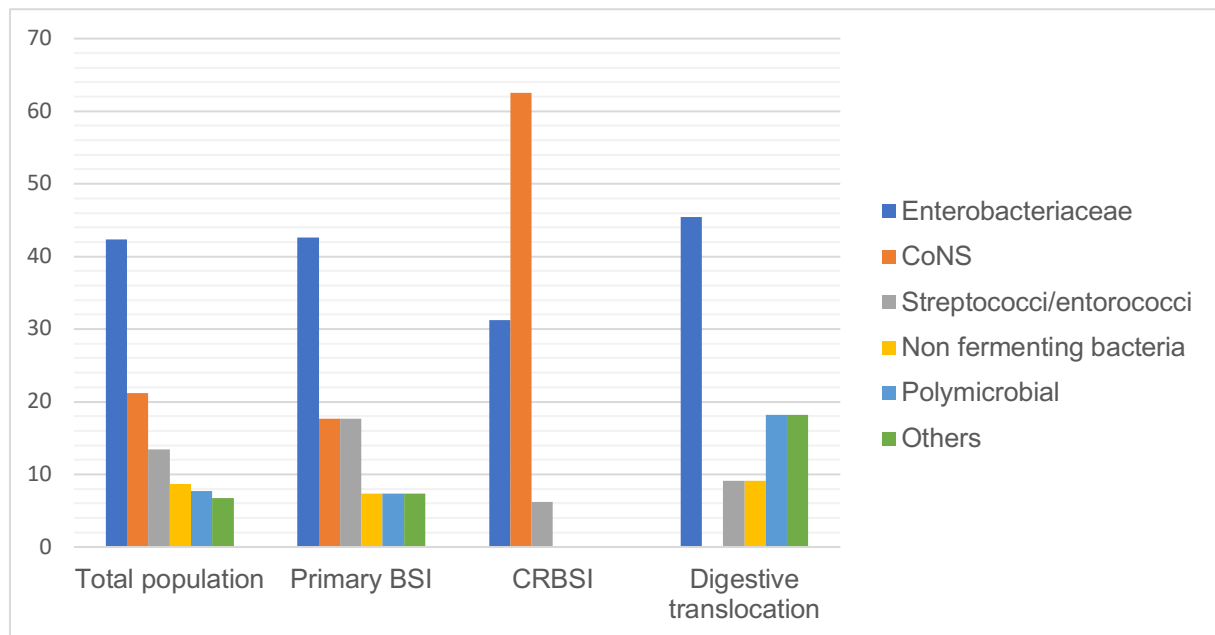
BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; FN: febrile neutropenia; CoNS: coagulase negative staphylococci;
The group named "Others" gathered 3 anaerobic bacteria, 3 GP bacillus and a GN cocci.

Figure 5. Distribution of types of bacteria responsible for BSI among AML patients in FN.



BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; FN: febrile neutropenia; CRBSI: catheter-related bloodstream infection

Figure 6. Final diagnosis retained from BSI episodes among AML patients in FN.



BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; FN: febrile neutropenia; CRBSI: catheter-related bloodstream infection; CoNS: coagulase negative staphylococci;

Figure 7: Distribution of types of bacteria according to the main diagnosis among AML patients in FN.

Annexe - Supplemental data - Diagnostic criteria for different infective sites among AML patients presenting BSI in NF.

Retained diagnosis	Site	Diagnostic criteria
Primary BSI	Bloodstream	No clinical symptom nor radiological sign of infection
CRBSI	Catheter	As defined in IDSA guidelines (49)
Digestive translocation	GI tract	Digestive symptoms (diarrhea, intense abdominal pain, severe mucositis) <i>and/or</i> Radiological signs of GI inflammation or infection (colitis, abscess)
Urinary tract infection	Urinary tract	Bacteria isolated on urine culture (with appropriate threshold described in (65) independently of leucocyte count in these neutropenic patients) <i>and/or</i> Evocative clinical symptoms (lumbar pain, dysuria) <i>and/or</i> Compatible radiological signs (pyelonephritis, prostatitis)
Cellulitis or soft tissues abscess	Skin and soft tissues	Evocative clinical symptoms (erythema, inflammatory oedema) <i>and/or</i> Radiological signs of soft tissues abscess
Pneumoniae	Lungs	Bacteria isolated from lower respiratory tract sample (with appropriate threshold according to the type of sample (66)) <i>and/or</i> Evocative clinical symptoms (dyspnea, cough, expectorations) <i>and/or</i> Compatible radiological signs

BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; FN: febrile neutropenia; CRBSI: catheter-related bloodstream infection; GI: gastro-intestinal

6. REFERENCES

1. World Health Organization, 2015 - Global action plan on antimicrobial resistance. Available from : "<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>."
2. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2008 Oct;6(5):751–63.
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Ana Hoxha, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):56–66.
4. J. O'Neill, 2016 - AMR Review : Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. Available from : "<https://amr-review.org/Publications.html>."
5. Goossens H, Ferech M, Vanderstichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 2005 Feb 18;365(9459):579–87.
6. Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2002 Mar;8(3):278–82.
7. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Med Mal Infect*. 2017 Mar;47(2):92–141.
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159–77.
9. Lafaurie M, Porcher R, Donay J-L, Touratier S, Molina J-M. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Apr;67(4):1010–5.
10. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1;53(1):42–8.
11. Wey SB. Risk Factors for Hospital-Acquired Candidemia: A Matched Case-Control Study. *Arch Intern Med*. 1989 Oct 1;149(10):2349.
12. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.

13. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin, France. Résultats 2017. Available from : ["https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-france.-resultats-2017"](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-france.-resultats-2017)
14. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, Candoni A, Martino B, Di Renzo N, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol*. 2018 Sep 1;97(9):1717–26.
15. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar;66(3):657–63.
16. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Tubau F, Contra A, Boix L, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014 Mar;22(3):603–10.
17. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013 Dec 1;98(12):1836–47.
18. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018 Jun;71:59–64.
19. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007 Nov;30:51–9.
20. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998 Jun 1;41(suppl 4):13–24.
21. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, de Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin–tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006 Mar;12(3):212–6.
22. Nesher L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014 Feb;42(1):5–13.
23. Sanz MA. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002 Jul 1;50(1):79–88.

24. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, Gardembas M, Delmer A, Delain M, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis*. 1997 Jan;24(1):41–51.
25. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(1):19–24.
26. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1103–10.
27. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):977–87.
28. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Apr;15(4):291–6.
29. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Apr;27(2):200–10.
30. Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *European Journal of Cancer*. 1993 Jan 1;29:S6–10.
31. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec 1;98(12):1826–35.
32. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug 1;37(3):382–9.
33. Eggimann P, Glauser MP, Aoun M, Meunier F, Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 1993 Nov 1;32(suppl_B):151–63.
34. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 2003 Sep 1;98(5):1039–47.

35. Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, Masuda M, Ikeda S, Matsuishi E, et al. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: Comparative study. *American Journal of Hematology*. 2002;71(4):248–55.
36. Lehrnbecher T, Stanescu A, Kühl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection*. 2002 Jan;30(1):17–21.
37. Bocquet P, Branger B, Caron F, Cassou B, Cazauran M-F, Chalfine A, et al. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports DGS/DHOS, CTINILS – Mai 2007. Définition des infections associées aux soins. 2007;43.
38. Joncour A, Puyade M, Michaud A, Tourani J-M, Cazenave-Roblot F, Rammaert B. Is current initial empirical antibiotherapy appropriate to treat bloodstream infections in short-duration chemo-induced febrile neutropenia? *Support Care Cancer*. 2020 Jul;28(7):3103–11.
39. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989 Dec;11(6):954–63.
40. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jan;22(1):4–10.
41. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics; Version 10.0, valid from 2020-01-01. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
42. Cattaneo C, Antoniazzi F, Tumbarello M, Skert C, Borlenghi E, Schieppati F, et al. Relapsing bloodstream infections during treatment of acute leukemia. *Ann Hematol*. 2014 May;93(5):785–90.
43. Sanz-García M, Fernández-Cruz A, Rodríguez-Créixems M, Cercenado E, Marin M, Muñoz P, et al. Recurrent *Escherichia coli* bloodstream infections: epidemiology and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Mar;88(2):77–82.
44. Giannella M, Pascale R, Toschi A, Ferraro G, Graziano E, Furii F, et al. Treatment duration for *Escherichia coli* bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Oct;24(10):1077–83.
45. Piñana JL, Montesinos P, Martino R, Vazquez L, Rovira M, López J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol*. 2014 Feb;93(2):299–307.
46. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres--leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*. 2015 May;174(5):675–86.

47. Krenn T, Fleischhack G, Moser O, Dilloo D, Bode U, Gräber S, et al. Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr.* 2011 Nov;223(6):335–40.
48. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. De Socio GV, editor. *PLoS ONE.* 2018 Jun 28;13(6):e0199531.
49. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1;49(1):1–45.
50. Corona A, Wilson APR, Grassi M, Singer M. Short-course monotherapy strategy for treating bacteremia in the critically ill. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Oct;72(10):841–57.
51. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(6):R267.
52. Daneman N, Rishu AH, Xiong W, Bagshaw SM, Cook DJ, et al. Bacteremia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness (BALANCE): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials.* 2015 Dec;16(1):173.
53. Daneman N, Rishu AH, Pinto RL, Arabi YM, Cook DJ, Hall R, et al. Bacteremia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness (BALANCE) randomised clinical trial: study protocol. *BMJ Open.* 2020 11;10(5):e038300.
54. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, Mylonakis E. A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5).
55. Park SH, Milstone AM, Diener-West M, Nussenblatt V, Cosgrove SE, Tamma PD. Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Mar;69(3):779–85.
56. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Suárez M, Val N, Martínez-Lamas L, Nodar A, et al. Short- versus long-course therapy in gram-negative bacilli bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 May;38(5):851–7.
57. Swamy S, Sharma R. Gram Negative Bacteremia: Are Shorter Courses of Antimicrobial Therapy Feasible? *Open Forum Infect Dis.* 2014 Dec;1(Suppl 1):S201–2.
58. Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.* 2006 Dec;52(6):427–32.

59. Fabre V, Amoah J, Cosgrove SE, Tamma PD. Antibiotic Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough? Clin Infect Dis. 2019 13;69(11):2011–4.
60. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetière MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Jul;32(7):841–50.
61. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect. 2013 May;19(5):474–9.
62. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. Clin Microbiol Infect. 2019 Apr;25(4):447–53.
63. Carvalho AS, Lagana D, Catford J, Shaw D, Bak N. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. Infection, Disease & Health. 2020;25(1):22–9.
64. Widmer AF, Kern WV, Roth JA, Dettenkofer M, Goetting T, Bertz H, et al. Early versus late onset bloodstream infection during neutropenia after high-dose chemotherapy for hematologic malignancy. Infection. 2019 Oct;47(5):837–45.
65. SPILF 2015 - Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Available from: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
66. Dahyot S, Lemee L, Pestel-Caron M. Description et place des techniques bactériologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires. Rev Mal Respir. 2017 Dec;34(10):1098–113.

7. RESUME

Introduction. Les patients d'onco-hématologie présentent des épisodes successifs de neutropénie fébrile (NF) post-chimiothérapie ; une bactériémie est identifiée dans 10 à 30% des cas. Il n'existe aucune recommandation claire concernant la durée d'antibiothérapie optimale pour traiter une bactériémie chez un patient en NF. Un traitement court pourrait être aussi efficace qu'un traitement prolongé.

Méthodes. Nous avons inclus tous les épisodes de bactériémie chez des patients d'onco-hématologie pendant une période de NF au CHU de Poitiers de 2017 à 2019. Les épisodes de bactériémie ont été classés en deux groupes selon la durée d'antibiothérapie adaptée, considérée comme courte si elle était ≤ 7 jours, sauf pour les bacilles Gram négatif (BGN) non fermentants, *Staphylococcus aureus* ou *lugdunensis* pour lesquels les seuils retenus étaient respectivement ≤ 10 jours et ≤ 14 jours. Le critère de jugement principal était la comparaison du taux de récurrence des bactériémies dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Les facteurs de risque de récurrence ont été étudiés chez un sous-groupe de patients atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM). L'épidémiologie bactérienne et la mortalité à 30 jours ont également été relevées.

Résultats. Chez 143 patients, 198 épisodes de bactériémie ont été inclus ; 58 (41%) épisodes ont reçu une antibiothérapie courte. La majorité des patients (63%) étaient atteints de LAM. Au total, 12 (6%) épisodes ont récidivé, dont 9 (75%) chez des patients atteints de LAM. La mortalité globale à 30 jours était de 7,6%. Concernant les taux de récurrence des bactériémies chez les patients atteints de LAM, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes. En analyse multivariée, le seul facteur de risque de récurrence retrouvé était la durée de la neutropénie ($p < 0.05$).

Conclusion. Une antibiothérapie courte semble aussi efficace qu'un traitement prolongé pour traiter une bactériémie chez un patient en NF, avec un faible taux de récurrence des bactériémies, et une faible mortalité à 30 jours.

Mots clés. Neutropénie fébrile, onco-hématologie, leucémie aigüe myéloïde, bactériémie, antibiothérapie courte.



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction. Les patients d'onco-hématologie présentent des épisodes successifs de neutropénie fébrile (NF) post-chimiothérapie ; une bactériémie est identifiée dans 10 à 30% des cas. Il n'existe aucune recommandation claire concernant la durée d'antibiothérapie optimale pour traiter une bactériémie chez un patient en NF. Un traitement court pourrait être aussi efficace qu'un traitement prolongé.

Méthodes. Nous avons inclus tous les épisodes de bactériémie chez des patients d'onco-hématologie pendant une période de NF au CHU de Poitiers de 2017 à 2019. Les épisodes de bactériémie ont été classés en deux groupes selon la durée d'antibiothérapie adaptée, considérée comme courte si elle était ≤ 7 jours, sauf pour les bacilles Gram négatif (BGN) non fermentants, *Staphylococcus aureus* ou *lugdunensis* pour lesquels les seuils retenus étaient respectivement ≤ 10 jours et ≤ 14 jours. Le critère de jugement principal était la comparaison du taux de récurrence des bactériémies dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Les facteurs de risque de récurrence ont été étudiés chez un sous-groupe de patients atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM). L'épidémiologie bactérienne et la mortalité à 30 jours ont également été relevées.

Résultats. Chez 143 patients, 198 épisodes de bactériémie ont été inclus ; 58 (41%) épisodes ont reçu une antibiothérapie courte. La majorité des patients (63%) étaient atteints de LAM. Au total, 12 (6%) épisodes ont récidivé, dont 9 (75%) chez des patients atteints de LAM. La mortalité globale à 30 jours était de 7,6%. Concernant les taux de récurrence des bactériémies chez les patients atteints de LAM, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes. En analyse multivariée, le seul facteur de risque de récurrence retrouvé était la durée de la neutropénie ($p < 0.05$).

Conclusion. Une antibiothérapie courte semble aussi efficace qu'un traitement prolongé pour traiter une bactériémie chez un patient en NF, avec un faible taux de récurrence des bactériémies, et une faible mortalité à 30 jours.

Mots clés. Neutropénie fébrile, onco-hématologie, leucémie aigüe myéloïde, bactériémie, antibiothérapie courte.